

蜈蚣이 老齡에 따른 mouse의 免疫 機能에 미치는 影響

東國大學校 韓醫科大學 內科學教室

金吉燮 · 徐雲教 · 鄭智天

I. 緒論

면역이란 생체가 自己와 非自己를 식별하는 기구이며 외부로부터 침입하는 미생물, 동종의 조직이나 체내에 생긴 불필요한 산물 등을 非自己인 항원으로 인식하고 특이하게 반응하여 항체를 생산하여 이를 배제하면서 그 개체의 항상성을 유지하는 현상이다.^{1,2)}

한의학에서 正氣란 인체의 기능 활동과 질병에 대한 방어, 투쟁 및 회복 능력을 말하며, 邪氣란 六淫, 疫癘, 痰飲, 瘀血 등 인체에 유해한 발병인자를 말한다. 그러므로, 邪氣의 侵害와 正氣의 抵抗사이의 相互抗爭으로 말미암아 질병은 발생하는데,³⁾ 면역에서의 自己와 非自己는 한의학의 正氣와 邪氣의 개념과 밀접한 관계가 있다고 여겨진다. 한편, 戴⁴⁾는 방어기능, 항상성 유지기능, 면역감시기능 등 면역의 3대 기능을 한의학의 正氣의 작용과 유사한 것으로 인식하였다.

생체의 면역반응의 능력은 노화(aging)되어 갈수록 저하되어 간다는 것은 잘 알려져 있다.^{2,5,6)} 또한 나이가 들수록 암에 걸릴 확률도 점차로 높아지며 특히 간장 및 호흡기 계통의 암의 발생 빈도는 크게 증가하고 있다고 알려져 있다.⁷⁾

蜈蚣은 神農本草經⁸⁾에 '味辛溫 有毒 治鬼疰 蠱毒 噉諸蛇蟲魚毒 殺鬼物 老精溫虐 去三蟲'이라고 최초로 기재된 이후 祛風鎮痙, 攻毒散結의 효능으로 癩癩, 抽搦, 口噤, 瘡瘍腫毒, 癰癤

潰爛, 毒蛇咬傷 등의 증상을 치료하는데 사용되어 왔으며,⁹⁾ 최근에는 癌, 腦腫瘍, 心臟病, 腦溢血, 전립선 비대 등에도 활용되고 있다.^{10,11)}

蜈蚣에 대한 실험 연구로는 항고혈압작용,¹²⁾ 血栓症¹³⁾ 등이 있는데, 면역반응에 어떠한 영향을 미치는지 또한 어떤 기전에 의해서 항암 활성을 나타내는가에 대하여는 아직 보고되지 않고 있다.

그러므로, 저자들은 蜈蚣 추출물이 노화에 따른 면역기전에 미치는 영향을 알아보기 위해 여러 종류의 주령의 mouse의 IgM 및 IgG항체의 생성에 미치는 영향을 조사하였으며, 아울러 macrophage의 탐식능력을 측정하고 비장세포로부터 용혈반 형성세포 및 natural killer 세포의 활성에 미치는 영향을 조사하였다.

II. 材料 및 方法

1. 材料

1) 藥材

본 실험에 사용한 蜈蚣(*Scolopendracorpus*)은 동국대학교 부속 한방병원에서 구입한 후 정선하여 사용하였다.

2) 動物

실험에 사용한 동물은 5주령, 24주령, 78주

령의 웅성 Balb/c mouse 및 인위적으로 mouse에 면역억제를 유도할 목적으로 12주령의 웅성 Balb/c mouse에 glucocorticoid(1회 80mg/kg, *i.p*)를 1주일 투여하였으며 각각 14마리를 한군으로 하여 실험에 이용하였다.

3) 試藥 및 機器

본 실험에 사용한 시약은 complete와 uncomplete Freund's adjuvant, BSA(bovine serum albumin), Percoll, RPMI 1640는 Sigma사(Sigma Chem. Co., St. Louis, MO, U.S.A.), Glucocorticoid는 Upjohn사(Solu-Medrol, Korea), Fetal bovine serum(FBS)와 antibiotic/antimycotic은 Gibco사(Gibco BRL, Life Techno. Inc., NY, U.S.A.), biotinylated rabbit anti-mouse IgM 및 biotinylated rabbit anti-mouse IgG_{2b}는 Zymed사(Zymed Lab. California, U.S.A.), Nylon Wool은 Wako사(Wako Chem. Co., Tokyo, Japan), Sabouraud's dextrose broth는 Difco사(Difco Laboratories, Detroit, Michigan, U.S.A.)의 제품을 사용하였으며, 그 외의 모든 시약은 모두 특급품을 사용하였다.

2. 方法

1) 抽出物의 製造

반드시 用時 제조하여 실험에 사용하였는데, 蜈蚣 14 g에 증류수 350 ml를 넣어 회전 감압 증류기에서 가능한 한 저온으로 2시간 추출한 다음 여과지를 사용하여 감압여과 하였으며, 남아있는 미량의 침전물은 원심분리를 사용하여 4°C에서 3,500 rpm으로 20분간 원심분리하여 상층액을 실험에 사용하였다. 以下, 蜈蚣의 물 추출물은 蜈蚣 추출물로 표기하였다.

2) 抗原 및 免疫法

사용한 항원은 합텐(hapten)인 MA(methamphetamine)에 BSA(bovine serum albumin)를 conjugation시킨 MA-BSA를 사용

하였으며, 이를 Freund's complete adjuvant와 incomplete adjuvant와 혼합하여 복강에 면역하였다. 그 후 각 주령의 군 14마리중 7마리는 물만 먹였으며 나머지 7마리는 물 대신 蜈蚣 추출액을 2배 희석하여 14일 동안 먹인 군이다. 면역억제제를 투여한 군에서는 항원을 면역하기 일주일 전부터 glucocorticoid를 1주일 동안 복강에 주사한 뒤 항원을 투여하였다.

3) IgM 抗體 生成 測定^{13,14)}

마우스에 蜈蚣 추출물을 4일간 먹인 후 항원인 MA-BSA를 Freund's complete adjuvant와 혼합하여 복강에 면역하고 다시 7일간 mouse에 蜈蚣 추출물을 먹이고, 다시 항원을 Freund's incomplete adjuvant와 혼합하여 재 면역한 뒤 3일 후 채혈하여 실온에서 30분간 방치한 뒤 혈청을 분리하여 실험에 사용하였다.

면역 글로블린의 양은 ELISA(enzyme linked immunosorbent assay)법으로 측정하였다. MA-BSA를 coating buffer(pH 9.0)로 2μg/ml로 조정하여 well당 50 μl씩 96well(Nunc. Inter Med. Co., Denmark)에 흡착시킨 다음 3% BSA-PBS로 실온에서 2시간 동안 blocking 시켰다. 그 후 분리한 혈청을 희석하여 각각 50 μl씩 넣고 2시간 반응시킨 다음 plate를 세척하고 항체의 heavy chain에 특이적으로 결합하는 biotinylated rabbit anti-mouse IgM를 넣어 다시 실온에서 2시간 배양하고, 다시 peroxidase conjugated streptavidin으로 1시간 반응시킨 후 *o*-phenylenediamine을 기질로 해서 492 nm에서 흡광도를 측정하였다.

4) IgG 抗體 生成 測定^{13,14)}

기본적인 측정 방법은 IgM 측정의 경우와 유사하나, 항원인 MA-BSA를 투여하고 1주 후 booster를 행하였으며, 2주 후 다시 재 booster하고 3일 후 혈액을 채취하여 혈청을 분리하였다. 그러나, 蜈蚣 추출물의 섭취 기간은 14일로 하였다. ELISA 방법에서도 2차 항

체의 heavy chain에 specific한 biotinylated rabbit anti-mouse IgG_{2b}를 사용하였으며 그 외의 방법은 IgM 항체 측정시와 동일하였다.

5) 菌柱培養

*Candida parapsilosis*는 한국중균협회에서 분양받은 것을 계대배양해서 사용했으며, 계대 배양기간은 1개월 간격으로 Sabouraud's dextrose agar에 사면배양하였으며, 이 균주를 4°C에서 냉장 보관하였다. 실험시에는 *C. parapsilosis*를 Sabouraud's dextrose broth에 접종하여 진탕배양 후, PBS로 1,500 rpm에서 10분간 세척하여 사용하였다.

6) Macrophage의 貪食能 測定^{15,16)}

蜈蚣 추물물은 14일간 경구 투여하였으며 15일째 복강에서 복강세포를 취하여 RPMI 1640 배지를 사용하여 세포부유액을 만들었다. 복강세포를 플라스틱 샤아레에 옮기고 37°C에서 2시간 CO₂ 배양기에 정치시키고 흡착되지 않은 부유세포를 흡입 제거한다. 이후 샤아레에 부착되어 있는 macrophage를 단리하여 세척한 다음 본 실험에 사용하였다. 그리고, 균주로 *C. parapsilosis* 부유액 (8×10^3 cells/ml) 50 μ l와 여기에 macrophage (8×10^4 cells/ml) 50 μ l, 또한 같은 종류의 mouse 혈청으로부터 나온 보체(5%) 100 μ l를 rounded microtiter plate에 주입, 혼합하여 CO₂ incubator에서 3시간 동안 배양한다. 그 후 배양액 50 μ l를 취하여 Sabouraud's dextrose agar에 옮기고, 35°C에서 2일간 배양하여 살아 있는 *C. parapsilosis*의 colony수를 세어 식세포에 의해 탐식된 *C. parapsilosis*의 생균수를 측정한다.

7) 마우스 脾臟 細胞의 調製¹⁷⁾

마우스를 질식시키고 고정시킨 다음 70%의 alcohol로 전신을 소독하고 멸균가위를 사용하여 비장을 무균적으로 적출한 다음, 차가운 RPMI 1640 배지 10 ml가 들어있는 샤알레에

옮기고 작은 해부용 가위로 비장을 몇번 자른 뒤 소독된 끝이 굽은 핀셋으로 주물러 가면서 비장 속에 들어 있는 대부분의 세포들을 회수한다. 이때 세포중에 들어 있는 적혈구는 lysis buffer(0.16M NH₄Cl-0.17M Tris, pH 7.2)를 5 ml 넣고 천천히 혼합한 다음 1,000 rpm에서 5분 동안 원심분리하여 제거한다. 그 후 1회 세척한 다음 멸균된 Nylon mesh (#200)를 사용하여 여과해서 다른 조직의 혼입을 제거하였으며, 10% FBS-RPMI 1640 배지에 현탁하여, 다음 실험에 사용하였다.

8) 溶血斑 形成 細胞數 測定

항체 생산세포의 검정은 Cunningham의 방법¹⁸⁾에 따라 행하였다. 약물투여는 14일간 행하였고 10일째에 SRBC를 0.9% NaCl로 1×10^9 cells/ml가 되게 조정하여 mouse의 복강에 0.2 ml 주사했다. 4일 후 비장을 적출하고 세포부유액으로 만들어 3회 세척하여 1×10^6 cells/ml가 되도록 조정하여 비장세포 200 μ l와 10% SRBC(Sheep red blood cells) 36 μ l, 보체 21 μ l 그리고 5% FCS-Hanks balanced salt solution 143 μ l를 혼합하여 제작한 Cunningham chamber에 넣고 37°C incubator에서 1시간 동안 배양하였다. 항체 생산세포 주위에 적혈구가 용해된 투명한 용혈반이 생성되면 이때의 용혈반 수를 세어 항체생산 세포 수를 산정하였다.

9) Natural killer cell 活性 測定

① Percoll gradients의 調製¹⁹⁾

100% Percoll (비중 1.090, Sigma사) 100 ml, RPMI 1640 배지 50 ml를 가하고 여기에 15 ml의 FBS를 넣어 60.6% Percoll-RPMI용액을 만든다. 다음 60.6% Percoll액을 10% FBS-RPMI에 희석해서 각각 56.6, 52.1, 47.6, 43.1 및 38.6%의 Percoll액(4.5% gradients)을 만든다. 15 ml의 바닥이 둥근 tube에 조제한 각 농도의 Percoll액을 2 ml씩 천천히 넣어, 4.5%의 불연속 농도구배를 만든다.

② Natural killer 細胞의 分離

조제한 4.5% 불연속구배에 위의 실험에서 Nylon wool column에 부착되지 않고 통과된 비장 세포분획 1ml 를 조용히 넣고, 1,600 rpm에서 45분간 실온에서 원심분리를 행한다. 이때 속도상승은 반드시 5분간에 걸쳐서 천천히 증가되도록 하여야 한다. 원심분리가 끝나면 각각의 중간층을 순서대로 천천히 회수한다. 본 실험에서는 첫번째 중간층을 NK 세포로 회수하여 10% FBS-RPMI 1640 배지로 2번 세척하여 natural killer 세포 활성 측정에 사용하였다.

③ Natural killer 細胞의 活性 測定

NK 세포 활성측정은 lactate dehydrogenase (LDH) activity로 측정하였다.²⁰⁾ 먼저 분리한 NK 세포를 밀이 등근 96 plate에 1×10^6 cells/well되게 100 μ 씩 분주한다. 여기에 표적세포로 배양한 K562 세포를 1,000 rpm으로 3분간 원심분리하여 세척하고 assay medium (1% FBS-RPMI 1640)으로 현탁시킨뒤 2×10^4 cells/well (NK세포 : K562세포 = 50 : 1) 되도록 100 μ 를 다시 넣는다. 200 μ 의 혼합액을 가볍게 흔든 뒤 37°C의 5% CO₂ incubator에서 4시간 배양시킨다. 배양 후 이 plate를 1,500 rpm에서 10분간 원심분리하여 상층액 100 μ 를 취한 후 다른 plate에 옮기고 100 μ 의 반응 혼합액을 각 well에 넣은 다음 실온에서 약 30분간 차광하여 반응시키고 492 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때 back ground control로는 assay medium 200 μ 를 넣었으며, positive control로는 100 μ 의 표적세포(2×10^4 cells)에다 2% Triton X-100-assay medium 100 μ 를 첨가하였다. 음성 대조군으로는 100 μ 의 표적세포에다 assay medium만 100 μ 첨가해서 사용하였다.

10) 有意性 檢定

實驗 結果의 有意性 檢定은 Student's *t*-test를 利用하여 相互比較하여 觀察하였다.

III. 結 果

1. IgM 抗體 生成에 미치는 影響

Fig. 1에 蜈蚣이 mouse의 IgM 항체 생성에 미치는 영향을 나타내었다. 각각의 대조군과 비교해 보면 5주령에서 1.5배, 24주령에서 1.7 배 그리고 78주령에서는 1.8배의 항체 생성이 증가하는 것으로 나타나 노령화가 될 수록 蜈蚣 추출물에 의한 IgM 항체 생성 폭이 현저하게 증가하는 것으로 나타났다. 또한, glucocorticoid를 투여한 군에서는 2배 가까이 IgM 항체 생성이 증가하는 것으로 보아 蜈蚣 추출물은 면역기능저하에 의해 억제된 IgM 항체생성을 증가시킴을 알았다.

2. IgG 抗體 生成에 미치는 影響

Fig. 2에 蜈蚣이 mouse의 IgG 항체 생성에 미치는 영향을 나타내었다. 각각의 대조군과 비교해 보면 5주령에서 1.15배, 24주령에서 1.2 배 그리고 78주령에서는 1.4배의 항체 생성이 증가하는 것으로 나타나 노령화가 될 수록 蜈蚣 추출물에 의한 Ig G항체 생성의 폭도 유의성 있게 증가하는 것으로 나타났다. 또한, glucocorticoid를 투여한 군에서는 IgG 항체 생성이 1.5배 증가하는 것으로 보아 蜈蚣이 면역기능저하에 의해 억제된 IgG 항체 생성도 유의성 있게 증가시키는 것으로 나타났다.

3. Macrophage 貪食能에 미치는 影響

蜈蚣 추출물이 macrophage의 탐식능 측정에 미치는 영향을 Fig. 3에 나타내었다. 각각의 대조군과 비교해 보면 5주령에서 1.3배, 24주령에서 1.4배 그리고 78주령에서는 1.8배로 macrophage에 의한 탐식능력이 증가하는 것으로 나타나 노령화가 될수록 蜈蚣에 의한 탐식능력의 차이가 현저하게 증가하는 것으로 나타났다. 또한, glucocorticoid를 투여한 군에

서는 탐식능력이 1.85배 증가하는 것으로 나타나蜈蚣이 면역 억제체에 의해 억제된 macrophage의 탐식능력도 유의성 있게 증가시키는 것으로 나타났다.

4. 溶血斑 形成 細胞數에 미치는 影響

蜈蚣이 용혈반 형성에 미치는 영향은 Fig. 4에서 보이는 바와 같이 대조군에 비하여蜈蚣을 투여한 군에서는 5주령에서 1.3배, 24주령에서 1.4배 그리고 78주령에서는 1.6배로 유의성 있게 증가하였으며, glucocorticoid를 투여한 군에서는 2.1배로 현저하게 증가하는 것으로 나타났는데 그 증가의 차이는 노령화되어 갈수록 크게 나타남을 알 수 있었다.

5. Natural killer 細胞 活性에 미치는 影響

Fig. 5에 NK세포의 K562세포에 대한 세포손상 작용을 % cytotoxicity로 나타내었다. 각각의 대조군에 비해蜈蚣을 투여한 5주령에서는 1.3배, 24주령에서는 1.3배 그리고 78주령에서는 1.6배로 유의성 있게 NK세포의 활성이 증가되어 노령화에 의해 더욱 현저한 차이가 나타났다. 한편, 면역 억제제인 glucocorticoid를 투여한 군에서는蜈蚣 추출물을 투여한 경우 2.3배의 높은 활성증가를 관찰 할 수 있었다.

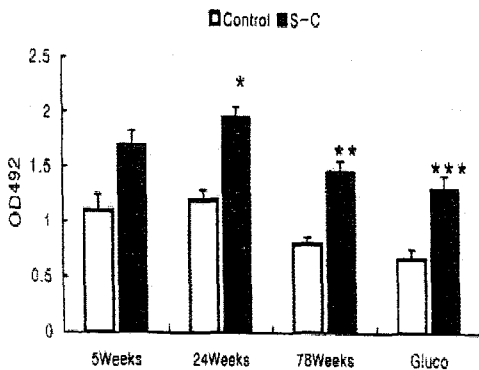


Fig 1. Effects of *Scolopendrae corpus* on mouse IgM production

Antigen(MA-BSA) was coated on 96 well plate for overnight. Serum antibody(IgM) was incubated for 2hrs and washed with PBS buffer 3 times. The quantity of bounded antibodies was detected with biotinylated rabbit anti-mouse IgM and peroxidase conjugated streptavidin. The detailed procedure was described in Materials and methods. Results represent the means \pm S.D. (n=7) Significantly different from control (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$). S-C : *Scolopendrae corpus*, Gluco : Glucocorticoid-treated group

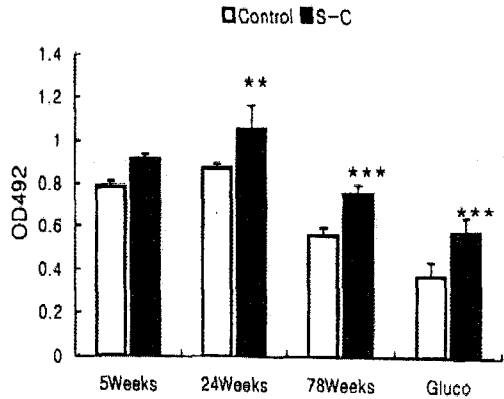


Fig. 2. Effects of *Scolopendrae corpus* on mouse IgG production

Antigen(MA-BSA) was coated on 96 well plate for overnight. Serum antibody(IgG) was incubated for 2hrs and washed with PBS buffer 3 times. The quantity of bounded antibodies was detected with biotinylated rabbit anti-mouse IgG2b and peroxidase conjugated streptavidin. Results represent the means \pm S.D. (n=7) Significantly different from control (** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$). S-C : *Scolopendrae corpus*, Gluco : Glucocorticoid-treated group

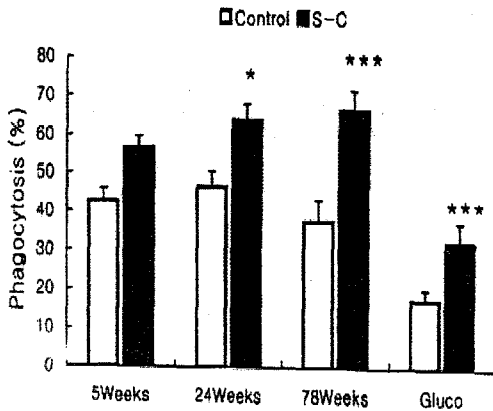


Fig. 3. Effects of *Scolopendrae corpus* on phagocytic activity of peritoneal exudate cells

Macrophge was effectively purified from mouse peritoneal crude cells and then phagocytic activity of macrophage was examined. The detailed procedure was described in Materials and methods. Results represent the means \pm S.D. (n=7) Significantly different from control (*P<0.05, ***P<0.001). S-C : *Scolopendrae corpus*, Gluco : Glucocorticoid-treated group

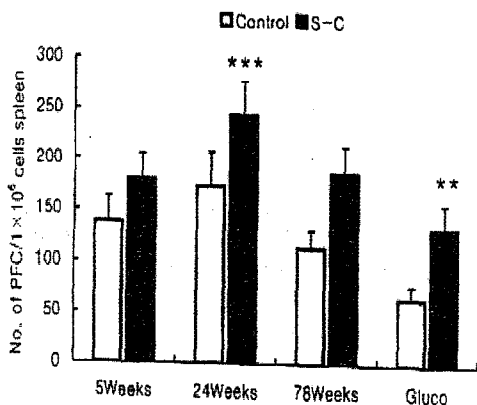


Fig.4. Effects of *Scolopendrae corpus* on hemolytic plaque assay

Balb/c mice were orally given extraction of for

14days. The mice were immunized with 0.2 ml SRBC (1×10^9 cells/ml) 4 days before assay. Results represent the means \pm S.D.(n=7) Significantly different from control (**P<0.01, ***P<0.001). S-C : *Scolopendrae corpus*, Gluco : Glucocorticoid-treated group

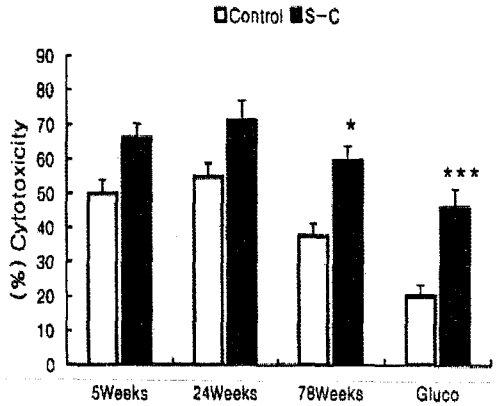


Fig.5. Effect of *Scolopendrae corpus* on cytolytic activity of purified natural killer cells

NK cells(1×10^6 cell/well) and K562 cells(2×10^4 cells/well) were incubated at 37°C for 4 hrs. Cytolytic activity in the culture supernatant was measure by LDH assay. Each values represent the mean \pm S.D.(n=7) Significantly different from control (*P<0.05, ***P<0.001). S-C : *Scolopendrae corpus*, Gluco : Glucocorticoid-treated group

IV. 考 察

인간은 나이가 들수록 질병에 걸릴 확률이 높아지게 된다. 이것은 加齡에 따른 면역기능의 저하가 그 원인이 될 수 있다. 노화는 생물체가 시간의 경과함에 따라 기능상 혹은 형태상의 변화를 일으키는 현상으로 생명체의 노화현상은 사람과 동물이 죽음에 이르게되는 가장 근본적인 원인이 됨은 잘 알려져 있다.²⁾

노화란 세포의 쇠퇴를 말하며 이러한 세포의 쇠퇴는 세포에 정보를 제공하는 각종 면역기전 및 응답의 저하가 관련되어 있다. 따라서 노화현상은 면역기전의 저하로 인해 그 발생빈도가 높아 질 수 있으며, 또한 면역기전에 관여하는 각종 활성화 기전의 이상은 암을 비롯한 퇴행성 질환을 일으키는 중요한 원인이 되고 있다.^{2,7)}

생체내에서 면역을 담당하는 세포들 중에 가장 먼저 외부항원에 대응하는 세포는 macrophage이다. 이 세포는 분비세포로서 식작용(phagocytosis) 및 항원제시능력(antigen presenting cell)을 가진다. 식작용은 endocytosis에 의해 세균이나 virus 등의 외부 침입 물질을 macrophage 내부로 끌어들여 lysozyme에 의해 절편화(fragment)시키는 작용을 말하며, 항원제시능력은 절편화한 항원을 MHC(major histocompatibility complex)분자와 함께 세포표면에 제시함으로써 T세포 및 B세포에 면역반응을 야기시킨다. 이와 같은 작용을 통해 macrophage는 면역 응답의 최일선을 담당하고 있다. 일단 macrophage에 의해 항원이 제시되면 helper T세포의 도움을 받아 B세포가 항체를 분비할 수 있는 plasma 세포로 분비되어 항원에 대한 항체가 분비되게 된다. 이때 plasma 세포는 IgM을 가장 먼저 분비하게 되며, 분비된 IgM은 생체의 1차 면역을 담당하게 됨으로 IgM의 분비능력은 생체방어의 관점으로 볼 때 매우 중요하다.^{2,21)}

NK 세포는 특별히 항원의 자극을 받지 않아도 종양 세포 및 바이러스 감염 세포에 대해서 세포손상 작용을 가지는 림파계 세포로 생체의 면역감시 기전의 주역을 담당한다고 알려져 있다.²²⁾ 실제로 생체내에서 암세포가 발생하면 NK 세포는 자기의 종양세포의 암항원을 인식하여 세포간의 상호작용에 의하여 NK 세포는 막융해 단백질인 perforin에 의하여 암세포를 파괴한다고 알려져 있다.^{23,24)} 그러나, 암환자에서는 NK 세포의 활성이 저하되어 있어 면역부활제 등의 투여로 NK 세포의

활성을 증가시키려는 시도가 행하여지고 있다.^{25,26)}

蜈蚣에 대한 실험 연구의 결과, 자발성 고혈압 실험 동물에서 ACE 저해 활성을 통하여 약 7% 정도의 혈압 강하 효과가 나타났으며,¹²⁾ 혈전증으로 감소된 혈소판수를 증가시키고 prothrombin time을 단축시켜 혈전증의 치료에 효과가 있다고 보고하였다.²⁷⁾

항암 효능에 대한 보고를 살펴보면, *in vitro*에서 간암세포의 호흡을 억제하고, 간암, 위암 및 복수암세포에 대하여 억제작용이 있으며, 임상적으로 뇌종양, 뇌전이암, 骨癌, 위암, 간암, 식도암, 자궁경부암 및 말기 암환자의 격렬한 통증에 활용되고 있다.^{11,28)}

이와 같이,蜈蚣은 임상적으로 항암제로 사용되고 있으나 어떤 기전에 의해 약리 활성을 나타내는지는 확실히 알려지지 않고 있으며, 이에 대한 연구 보고도 그다지 보이지 않는다.

그러므로, 저자는蜈蚣의 면역 기능 저하에 미치는 영향을 검토하기 위하여 각기 다른 주령의 실험 동물에서 면역 기능에 어떠한 작용을 하는지 살펴보았으며, 동시에 암세포 파괴를 담당하는 NK 세포 활성을 관찰하였다.

Glucocorticoid는 세포간의 면역응답을 억제하는 대표적인 제제로서 移植片 拒絶反應, 골수 이식 후 급성 이식편 대숙주병 억제 및 자가 면역질환의 치료제로 널리 사용되는 물질이다.²⁹⁾ 이는 세포성 면역 및 체액성 면역을 동시에 억제시키며, macrophage의 유주억제, macrophage의 항원 처리능 억제, 림파구의 항원에 대한 감각 억제와 interleukin-2의 생성 억제 및 세포손상성, T 세포의 거절반응을 억제시키는 제제이다.³⁰⁾ 또한, 이 제제는 저렴하고 항 allergy에 탁월한 효과를 나타내며, 혈액 질환, 위장관질환 등 지금까지 임상에서 널리 사용되고 있는 약물중의 하나이지만 동시에 면역기능 저하로 인한 감염성 증가, 신장 장애 등 많은 부작용도 발생하고 있다.³¹⁾

일차적으로 가장 먼저 외부 침입 물질에 대항하는 macrophage의 탐식능력은 실험군 모

두에서 蜈蚣 추출물의 투여로 증가되었는데 노령화가 될수록 탐식능력의 상승폭이 현저하게 증가하였으며, 면역 억제제에 의해 저하된 경우는 그 상승폭이 더욱 컸다. Macrophage의 탐식능력이 증가함에 따라 IgM 항체 생성도 각 실험군 모두에서 대조군에 비하여 蜈蚣 추출물의 투여로 유의성 있게 증가되었는데, 노령화가 진행될 수록 그 상승폭이 증가되고 면역이 저하된 경우는 그 증가폭이 현저하였다.

용혈반 형성에 미치는 영향도 유사하게 나타났는데, 그 증가폭은 노령화가 될 수록 크게 나타났고 면역 기능이 저하된 경우는 증가폭이 더욱 컸다. 이러한 결과는 蜈蚣이 B세포의 항체 생성능력을 증가시켜 생성된 항체에 의해서 항원인 SRBC를 파괴하여 강한 용혈반을 형성시켰음을 알 수 있다.

蜈蚣이 2차 면역기능을 담당하는 IgG 항체 생성에 미치는 영향을 살펴 보았을 때는, IgM의 경우와 같이 노령화가 될 수록 蜈蚣 추출물에 의한 Ig G 항체 생성의 폭도 유의성 있게 증가하였으며, 면역기능이 저하된 경우도 현저히 증가시키는 것으로 나타났다. 그러나, 그 증가폭은 전반적으로 IgM 항체의 경우보다 는 낮았다.

이러한 蜈蚣 추출물의 면역 기능 증가가 암세포의 살해기전에 작용하는 NK 세포의 활성화에는 어떠한 영향이 있는지를 살펴 보았다. 그 결과, 노령화가 될수록, 면역기능이 저하될수록 NK 세포의 활성화는 증가되었다. 蜈蚣이 NK 세포를 활성화시키는 기전에 관해서는 보다 자세한 연구가 필요하다고 여겨지나, 암세포 상해에 관련된 NK세포의 활성을 증가시키는 것으로 보아 암에 대한 면역에 관여할 가능성을 시사하고 있다고 사료된다.

이상의 결과를 종합하여 보면, macrophage의 탐식능력 증가 및 IgM 항체 생성 증가는 蜈蚣 추출물이 1차 면역기전을 증가시킴을 알 수 있으며 이러한 효과는 실험 동물의 연령이 높을수록 증가하는 것으로 보아 蜈蚣은 노령화에 의해 저하된 면역기능의 부활에 큰 영향

을 미치는 것으로 나타났다. 또한, IgG 항체의 유의성 있는 증가 및 NK세포의 활성화 증가는 2차 면역기전인 암세포에 대한 억제작용을 증가시킬 수 있을 것으로 생각되며 보다 자세한 연구가 필요하다고 여겨진다.

V. 結 論

노령에 의한 면역기전 저하에 蜈蚣 추출물이 어떠한 영향을 미치는 지를 알아보기 위하여 5주령, 24주령, 78주령 및 인위적으로 면역저하를 일으킨 Balb/c mouse를 사용하여 실험을 하였다. 蜈蚣 추출물은 1차 면역응답에 관여하는 IgM 항체의 생성과 macrophage의 탐식능력을 증가시켰으며 이러한 증가는 노령화 될수록 현저하게 증가하였다. 한편, 이에 따른 IgG 항체의 생성도 유의성있게 증가시켰으며, 용혈반 형성을 증가시키는 것으로 보아 B세포에 의한 항체 생성도 증가시킴을 알 수 있었다. 또한, 암세포의 살해능을 가진 NK세포의 활성을 증가시키는 것으로 나타나 암면역 기전에도 관여함을 시사하고 있다.

參考文獻

- 1) 서울대학교 의과대학 : 면역학, 서울대학교 출판부, pp.9-22, 29-35, 100-102, 121-127, 1992.
- 2) 孔海云 : 現代自身免疫病學, 人民軍醫出版社, pp.10-11, 21-25, 65-79, 1996.
- 3) 文濬典, 安圭錫 外 : 東醫病理學, 高文社, pp.78-80, 1990.
- 4) 戴新民 : 中醫免疫學, 啓業書局有限公司, pp.27-30, 1982.
- 5) Makinodan, T. and Petterson, W.J. : Growth and senescence of the primary antibody formation potential of the spleen. *J. Immunol.* 93, 889-896, 1964.
- 6) Kigukawa, K. : Age pigments : Relationship between lipid peroxidation and Formation of Fluorescent pigments, *衛生化學* 30, 333-343, 1984.
- 7) Makinodan, T., James, S.J., Inamizu, T. and Chang, M.P. : Immunologic basis for susceptibility to infection in the aged, *Gerontology* 30, 279-289, 1984.
- 8) 馬繼興 主編 : 神農本草經輯注, 人民衛生出版社, p.449, 1995.
- 9) 辛民教 : 原色臨床本草學, pp.665-666, 1991.
- 10) 況時祥 : 蜈蚣的運用經驗, *四川中醫*, 3:17-18, 1994.
- 11) 鬱仁存 : 中醫腫瘤學(下冊), 北京科學出版社, pp.164-165, 1985.
- 12) 이동희, 김호철, 안덕균 : 蜈蚣의 항고혈압 작용에 관한 연구, *대한본초학회지*, 12(2): 39-49, 1997.
- 13) Nam, K.S., Igarshi, K., Umeda, M. and Inoue, K. : Production and characterization of monoclonal antibodies that specifically bind to phosphatidylcholine, *Biochim. Biophys. Acta.* 1046, 89-96, 1990.
- 14) Nam, K.S., Kim, J.H., Choi, M.J., Han, M.Y., Choe, I.S. and Chung, T.W. : Production and characterization of monoclonal antibody that simultaneously recognized methamphetamine and its major metabolite, *Biol. Pharm. Bull.* 16, 490-492, 1994.
- 15) Komatsu, Y., Ono, N. and Abe, A. : 食食能測定法. 炎症, 4:379-380, 1984.
- 16) Maruyama, H., Kawamura, H., Take-moto, N., Komatsu, Y., Aburada, M. and Hosoya, E. : 韓方方劑 食細胞 影響, 炎症, 8, 65-66, 1988.
- 17) 이은홍, 문진영, 최미정, 남경수, 김두희, 임중국 : 인삼 약침요법이 glucocorticoid 투여 마우스의 임파구 활성화에 미치는 영향, *대한면역학회지* 19: 355-362, 1997.
- 18) Cunningham, A.J. and Szenberg, A. : Further improvements in the plaque technique for detecting single antibody-forming cells, *Immunology*, 14:599-560, 1968.
- 19) Osawa, T. : 續生化學實驗講座 5, 免疫生化學研究法, 東京化學同人, p.165-191, 1989.
- 20) Coligan, J.E., Kruisbeek, A.M., Margukies, D.H., Shevach, E.M. and Strober, W. : Current protocols in Immunology. vol.1, National Institutes of Health, 1991.
- 21) 해리슨내과학편찬위원회 : Harrison's principles of internal medicine 13th Edn. Korean language edition, 정담, pp.1663-1679, 1997.
- 22) Ortaldo, J. R. and Herberman, R.B. : Heterogeneity of natural killer cells, *Annual Review of immunology*, pp. 359-394, 1984.
- 23) Ortaldo, J. R., Winkler-Pickett, R.T., Nagashima, K., Yagita, H. and Okumura,

- K. : Direct evidence for release of pore-forming protein during NK cellular lysis, *J.Leuk.Biol.*, 52:483-488, 1992.
- 24) Podack, E.R. : Molecular mechanisms of cytolysis by complement and by cytolytic lymphocytes, *J.Cell.Biochem.*, 3:127-164, 1986.
- 25) Chan, S.H., Perrssia, B., Gupta, J.W., Kobayashi, M., Pospisil, M., Young, H.A., Wolf, S.F., Young, D., Clark, S.C. and Trinchieri, G. : Induction of interferon gamma production by natural killer cell stimulatory factor: characterization of the responder cells and synergy with other inducers, *J. Exp. Med.*, 173:869-879, 1991.
- 26) Kobayashi, M., Fitz, L., Lyan, M., Hewick, R. M., Clark, S.C., Chan, S., Loudon, R. Sherman, F., Perussia, B. and Trinchieri, G. : Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor(NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes, *J. Exp. Med.*, 170:827-845, 1989.
- 27) 安圭錫 : 蚯蚓, 水蛭, 蟾蜍 및 蜈蚣이 血栓症에 미치는 影響, *大韓韓醫學會誌*, 11(2): 92-101, 1990.
- 28) 洪性範 譯 : 臨床抗癌中草藥, 成輔社, pp.103-105, 1990.
- 29) 田中千架子, 加藤隆一 : 藥理學 改訂第2版, 南江堂, pp.483-509, 1994.
- 30) 木下牧子, 橫張龍一 : 日本臨床 46, pp.137-142, 1988.
- 31) 홍사석 엮음 : 이우주의 약리학 강의 제2판, 선일문화사, pp. 502-510, 1990.

ABSTRACT

Effects of *Scolopendrae corpus* on immune response in mice
of different ages

Kim Gil-Seop, Seo Un-Kyo, Jeong Ji-Cheon
Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine
Dongguk University

To clarify the activating effects of *Scolopendrae corpus* on immunological function, its effect on primary and secondary antibodies production in mice of various ages was investigated. *Scolopendrae corpus* increased the number of both antibody producing cells(anti-IgM and anti-IgG producing plaque forming cells, PFC) and phagocytic activity of peritoneal macrophage. Futhermore, these phenomena were significantly increased with aging in mice. *Scolopendrae corpus* also increased natural killer cell activity concerning to cancer immunology. These results suggest that *Scolopendrae corpus* markedly increases the reduced activity in the elderly and activates the immune response in senescence mice.

Key words : *Scolopendrae corpus*, senescence, immune response